



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 33 022 A1** 2004.04.15

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 33 022.0**  
(22) Anmeldetag: **20.07.2002**  
(43) Offenlegungstag: **15.04.2004**

(51) Int Cl.7: **G01N 35/00**  
**B01J 19/00, C07B 61/00**

(71) Anmelder:  
**Zinn, Peter, Dr., 58300 Wetter, DE**

(72) Erfinder:  
**gleich Anmelder**

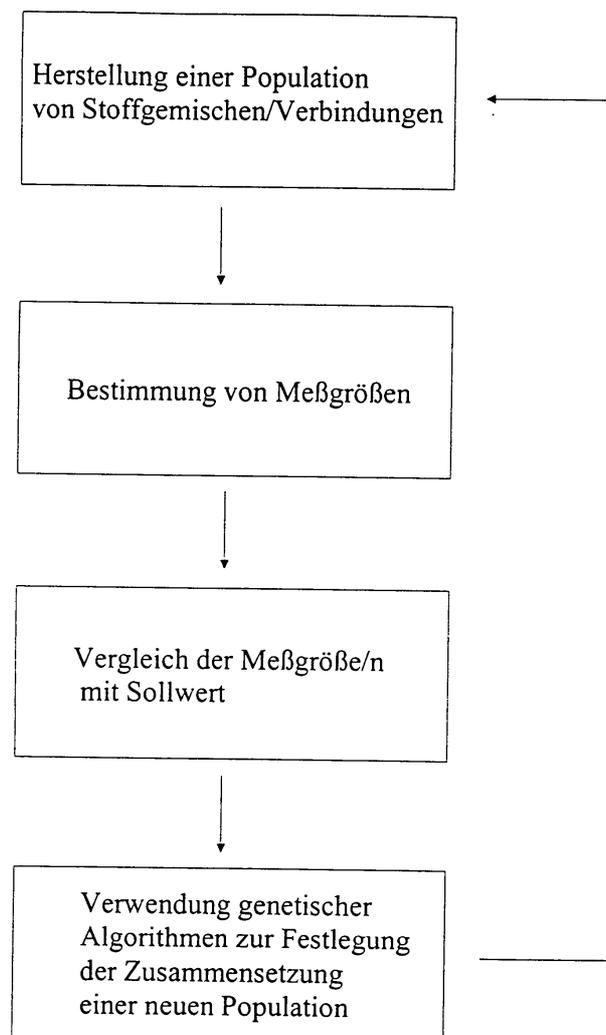
(74) Vertreter:  
**Schneiders & Behrendt Rechts- und  
Patentanwälte, 44787 Bochum**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verfahren und Anlage zur Lösung von Aufgaben der adaptiven Chemie**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anlage zur adaptiven Analyse oder Synthese von Verbindungen und Stoffgemischen im Bereich der Chemie. Hierbei werden zunächst zufällige Ausgangspopulationen hergestellt und mit Hilfe von Meßgeräten untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse werden mit einer Zielvorgabe verglichen, wobei ein Fitneßwert als Maß für die Übereinstimmung mit der Zielvorgabe ermittelt wird. Auf Basis dieser Fitneßwerte werden genetische Algorithmen verwendet, um die Zusammensetzung der Population der nächsten Generation festzulegen. Dieses Verfahren wird über so viele Generationen wiederholt, bis die ermittelten Fitneßwerte zumindest für ein Individuum der Population eine hinreichend große Übereinstimmung mit der Zielvorgabe zeigen. Die erfindungsgemäße adaptive Chemie kann im Bereich der Auffindung von Produktformulierungen oder zur Auffindung neuer Verbindungen mit gewünschten Eigenschaften angewandt werden.



**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anlage zur Analyse und Herstellung von Stoffgemischen und Verbindungen. Hierbei kommt ein iteratives Verfahren zum Einsatz, um die Analyse bzw. den Herstellungsprozeß zu optimieren.

[0002] Die Entwicklung neuer Produkte in der chemischen und pharmazeutischen Industrie ist mit einem erheblichen Forschungs- und Entwicklungsaufwand verbunden. Auch im Bereich der Kosmetik- und Parfümindustrie sieht man sich oft mit komplizierten Fragestellungen bei der Analyse und Neukomposition von Stoffen und Stoffgemischen konfrontiert. Ein typisches Beispiel ist die Entwicklung neuer Farbkompositionen oder Duftstoffe, die sich aus einer Vielzahl einzelner Komponenten zusammensetzen. Der betriebene Aufwand ist häufig so groß, daß hohe Kosten entstehen, deren Amortisation nicht immer sichergestellt ist. Da sich insbesondere in der pharmazeutischen Industrie die Verwertbarkeit einer Neuentwicklung in der Regel erst nach einer mehrjährigen Testphase abschätzen läßt, ist die Forschungsarbeit auf diesem Gebiet mit einem erheblichen finanziellen Risiko behaftet.

[0003] Die klassische Chemie mit ihrem analytischen Ansatz, der darauf basiert, daß allgemein gültige Prinzipien aus experimentellen Beobachtungen abgeleitet und für die Herstellung neuer Moleküle herangezogen werden, scheint dabei an ihre Grenzen zu stoßen. Insbesondere ist ein typischer organischer Chemiker lediglich in der Lage, eine sehr begrenzte Anzahl neuer Verbindungen pro Tag herzustellen, die im Anschluß auf ihre Verwendbarkeit überprüft werden müssen.

[0004] Um die geschilderten Probleme zu überwinden, wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansätze zur Automatisierung im Rahmen der chemischen Synthese gemacht. So sind heute mit Mitteln der kombinatorischen Chemie Substanzbibliotheken zugänglich, die einige zehntausend bis hunderttausend Substanzen umfassen.

[0005] Auch diese Methode weist jedoch erhebliche Nachteile auf. So ist die Untersuchung einer solchen Vielzahl von Stoffen mit einem immensen Aufwand verbunden. Darüber hinaus ist die Diversität einer derartigen kombinatorischen Substanzbibliothek von Natur aus begrenzt, da in der Regel nur entweder Substituenten um ein feststehendes Grundgerüst variiert werden oder man sich auf Substanzklassen beschränken muß, bei denen die Moleküle aus einer Vielzahl einzelner Monomereinheiten aufgebaut sind, wie z. B. Peptide oder Oligonucleotide. Verbunden mit der eingeschränkten Diversität ist eine im Vergleich zu rein zufälligen Substanzbibliotheken verringerte Wahrscheinlichkeit, Substanzen mit der gewünschten Aktivität zu finden.

[0006] Ziel der Erfindung ist es daher, ein neues Verfahren vorzustellen, das sowohl die Limitierungen der klassischen Chemie als auch die Probleme der

Kombinatorik überwindet. Zugleich soll eine Anlage zur Durchführung des Verfahrens vorgestellt werden.

[0007] Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren der adaptiven Chemie, das die kombinatorische Chemie mit Prinzipien der Zielorientierung und Selbstorganisation verbindet, sowie durch die entsprechende Anlage. Die Erfindung ist sowohl auf Probleme der chemischen Analyse als auch der Synthese anwendbar.

[0008] Die Erfindung wird zunächst für die chemische Analyse beschrieben. Zur Analyse eines Stoffgemisches, dessen Komponenten Teil einer Gesamtheit von bekannten, möglichen Komponenten sind, die sich im unbekanntem Verhältnis zueinander befinden, wird zunächst eine Ausgangspopulation von zufälligen Stoffgemischen aus wenigstens zwei Komponenten der Gesamtheit in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen erstellt. Anschließend wird für jedes der hergestellten Stoffgemische mindestens eine Meßgröße ermittelt und mit der entsprechenden Meßgröße des zu analysierenden Stoffgemisches verglichen. Typischerweise handelt es sich hierbei um ein spektroskopisches Verfahren; andere Verfahren sind jedoch ebenfalls denkbar. Aus den Vergleichen der Meßgrößen mit denen des zu analysierenden Stoffgemisches wird für jedes Mitglied der Population ein Fitneßwert als Maß für die Übereinstimmung abgeleitet. In der Regel sind die Mischungen der Startgeneration in bezug auf die Probe wenig angepaßt. Da jedoch einige Mischungen geringfügig bessere Fitneßwerte aufweisen als andere, können unter Verwendung genetischer Algorithmen die Mischungen der nächsten Generation festgelegt werden. Nun wird eine neue Generation von Stoffgemischen generiert, mit denen verfahren wird wie zuvor. Dieses Procedere wird über so viele Generationen fortgesetzt, bis für mindestens ein Mitglied der Population der Fitneßwert eine ausreichend große Übereinstimmung mit dem zu analysierenden Stoffgemisch nachweist.

[0009] Gegebenenfalls kann bei der Herstellung der Startgeneration der Suchraum der Mischungen durch Randbedingungen, wenn diese bekannt sind, eingegrenzt werden.

[0010] Durch die Verwendung genetischer Algorithmen können die Anzahl herzustellender Kombinationen von Mischungsspektren im Vergleich zur rein kombinatorischen Analyse erheblich reduziert werden. Führt man beispielsweise eine 5-Komponentenanalyse mit einem Spektrometer durch, das die Unterscheidung von 128 Konzentrationsstufen erlaubt, so erhält man  $128^5 = 34,4$  Mrd. Kombinationen von Mischungsspektren, die gemessen werden müßten, um mit 100 %iger Sicherheit das Probenspektrum zu treffen. Im Falle der erfindungsgemäßen adaptiven Analyse wären für ein typisches Beispiel, bei dem über 15 Generationen Stoffgemischpopulationen mit jeweils 16 Mitgliedern generiert werden, lediglich 240 Messungen durchzuführen.

[0011] Für die geschilderte adaptive Analyse eröff-

net sich ein breites Feld von Anwendungen, insbesondere bei der Auffindung von Produktformulierungen. Beispielsweise ist die Analyse eines Parfüms durch adaptive Anpassung einer Bibliothek von Duftstoffen unter Verwendung von Geruchssensoren o. ä. denkbar.

[0012] Neben der oben geschilderten Möglichkeit der adaptiven Analyse besteht ein weiteres Merkmal der Erfindung darin, daß die adaptive Chemie auch zu Synthesezwecken verwendet werden kann. Der wesentliche Unterschied zum oben geschilderten Analyseverfahren besteht darin, daß bei der Synthese die Anpassung an eine Größe der Probesubstanz nicht möglich ist, da eine solche nicht vorhanden ist. Die Zielorientierung muß entsprechend auf andere Weise erfolgen.

[0013] Auch bei der adaptiven Synthese wird jedoch zunächst eine Startpopulation von Verbindungen oder Stoffgemischen erzeugt, bevor für jedes Mitglied der Population bestimmte Meßgrößen ermittelt werden. Für jedes Mitglied der Population wird nun durch Vergleich mit einer Zielvorgabe ein Fitneßwert als Maß der Übereinstimmung mit der Zielvorgabe ermittelt. Durch die Anwendung genetischer Algorithmen können, da in aller Regel einige Mitglieder der Population zufällig eine geringfügig bessere Fitneß aufweisen als andere, die Mischungsverhältnisse zur Herstellung der nächsten Generation von Verbindungen oder Stoffgemischen abgeleitet werden. Nach Herstellung einer neuen Generation von Stoffgemischen bzw. Verbindungen wird in der gleichen Weise verfahren wie zuvor. Dieser Ablauf wird über so viele Generationen wiederholt, bis für mindestens eine Verbindung bzw. ein Stoffgemisch eine hinreichend große Übereinstimmung mit der Zielvorgabe über den Fitneßwert ermittelt wird.

[0014] Ein Beispiel für die adaptive Synthese ist die Entwicklung von Farbstoffen, bei der als Zielvorgabe bestimmte Farbkoordinaten dienen. Ausgehend von einem Grundgerüst können z. B. unterschiedliche Seitenketten angekoppelt werden. Die Eigenschaften der synthetisierten Farbstoffe werden dabei von Generation zu Generation den vorgegebenen Farbkoordinaten besser angepaßt.

[0015] Im Bereich der Wirkstoffforschung sind als Zielvorgabe Antikörper-Antigen-Wechselwirkungen möglich, die über Immunoassays detektiert werden können.

[0016] Durch Verwendung genetischer Algorithmen ist die „Züchtung“ neuer Wirkstoffe möglich.

[0017] Erfindungsgemäß werden zur Lösung der Probleme genetische Algorithmen verwendet. Im Gegensatz zu herkömmlichen Algorithmen, die darauf ausgerichtet sind, ein vorgegebenes Problem exakt zu lösen, ahmen die genetischen Algorithmen die Natur nach, um eine möglichst „gute“ Lösung zu finden. Sie arbeiten nach den aus der natürlichen Evolution bekannten Prinzipien der Selektion, Kreuzung und Mutation. Auf diese Weise werden mit der Zeit, d. h. von Generation zu Generation immer bessere Lösun-

gen generiert.

[0018] In der Natur wird bei der Paarung zweier Tiere ihre genetische Information kombiniert und neu zusammengesetzt. Infolge dieses Kreuzungsprozesses sind die Nachkommen ihren Eltern zwar ähnlich, aber nicht identisch. Zusätzlich können spontane Änderungen (sogenannte Mutationen) auftreten, die die genetische Information ebenfalls verändern. Dies kann z. B. durch äußere Umwelteinflüsse geschehen.

[0019] Schließlich erfolgt als weiterer Schritt eine natürliche Selektion. Die Überlebensfähigkeit der Lebewesen mit ihren genetischen Informationen, die durch Kreuzungen und Mutationen eine zufällige Zusammensetzung haben, hängt stark von der Anpassung an die gerade herrschenden Umgebungsbedingungen ab. Stark vereinfacht läßt sich sagen, daß die überlebensfähigsten Exemplare die größte Anzahl an Nachkommen haben und somit die Entwicklung der Gattung am meisten beeinflussen werden. Im Laufe einer Vielzahl von Generationen gelangt man so durch die Kombination der Merkmale Kreuzung, Mutation und Selektion schließlich zu Lebewesen, die ihren Umweltbedingungen recht gut angepaßt sind. Durch die Verwendung genetischer Algorithmen versucht man die natürliche Evolution auf den Computer zu übertragen. Man setzt sie zur Lösung von Optimierungsproblemen ein, bei denen eine exakte Lösung mit vertretbarem Aufwand nicht ermittelbar ist und aus einer zunächst sehr großen Menge von möglichen Lösungen eine möglichst gute herausgefunden werden soll. Hierzu werden vom Computer zunächst eine Reihe möglicher Problemlösungen erstellt. Diese Menge wird Population genannt, ihre Bestandteile bezeichnet man als Individuen. Nun werden die oben beschriebenen Evolutionsprinzipien angewandt:

- Selektion: die natürliche Selektion wird simuliert, indem die schlechteren Individuen aus der Population entfernt werden.
- Kreuzung: aus jeweils zwei Individuen werden neue Individuen zusammengesetzt.
- Mutation: Mutationen werden durch punktuelle Änderungen der Individuen hervorgerufen.

[0020] Die Selektion läuft dabei in zwei Schritten ab. Im ersten Schritt wird die Güte der Anpassung jedes Individuums durch einen Zahlenwert, die Fitneß, wiedergegeben. Je größer diese Zahl, desto besser ist das entsprechende Individuum an die Erfordernisse angepaßt. Im zweiten Schritt erfolgt die eigentliche Selektion. Dabei überlebt jedes Individuum mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, die um so höher ist, desto größer die Fitneß ist.

[0021] Da im Rahmen der adaptiven Chemie eine Vielzahl von Verfahrensschritten häufig wiederholt wird, ist es zweckmäßig, die Vorgehensweise zu automatisieren.

[0022] Sowohl für die adaptive Analyse als auch für die adaptive Synthese ist es sinnvoll, die einzelnen Stoffgemische bzw. Verbindungen in voneinander

getrennten Kompartimenten herzustellen. Auf diese Weise wird es möglich, die der Bestimmung der Fitneßwerte dienenden Messungen durchzuführen, ohne einen gesonderten Aufreinigungs- bzw. Separationsschritt verschieben zu müssen.

[0023] Besonders vorteilhafterweise wird zur Herstellung der Stoffgemische bzw. Verbindungen ein Probenroboter verwendet. Dieser Probenroboter führt die Mischungs- bzw. Syntheseschritte für die einzelnen Komponenten durch und transportiert die Produkte und Vergleichsproben weiter. Derartige Probenroboter sind aus dem Stand der Technik bekannt und finden z. B. in der pharmazeutischen Industrie bei der kombinatorischen oder parallelen Synthese einer Vielzahl von Verbindungen Verwendung.

[0024] Ein solcher im Rahmen der adaptiven Chemie eingesetzter Probenroboter sollte Vorrichtungen zur Durchführung chemischer Standardoperationen aufweisen. Zu diesen typischen chemischen Standardoperationen gehören Schritte wie die Dosierung von Edukten, Reagenzien oder Katalysatoren und die effektive Durchmischung der Stoff- bzw. Reaktionsgemische. Im Falle der adaptiven Synthese sind weitere Merkmale sinnvoll. So sollte der Probenroboter auch über eine Möglichkeit zur Temperierung verfügen, um ein Reaktionsgemisch bei einer bestimmten Temperatur zu halten. Da in aller Regel nach der erfolgreichen Durchführung einer Synthese noch weitere Aufarbeitungsschritte erforderlich sind, ist auch hier eine Automatisierung wünschenswert. So können z. B. vorteilhafterweise einfache Aufarbeitungsschritte wie die Extraktion in den Probenroboter implementiert werden.

[0025] Neben der oben beschriebenen Verwendung eines Probenroboters umfaßt die Anlage zur Durchführung des Verfahrens sinnvollerweise auch die Verwendung eines Analysatorsystems, mit dem die Meßgrößen ermittelt werden können, anhand derer die Fitneßwerte als Maß für die Übereinstimmung der Meßgrößen mit einer Zielvorgabe festgelegt werden.

[0026] Ein solches Analysatorsystem kann z. B. ein Spektrometer der unterschiedlichsten Art, einen Chromatographen oder auch einen elektro- oder biochemischen Detektor oder Sensor umfassen. Insbesondere im Bereich der Spektroskopie sind dabei unterschiedlichste Meßverfahren denkbar. So kann das erfindungsgemäße Verfahren die Verwendung eines UV-, NMR-, Fluoreszenz- oder Massenspektrometers umfassen. Die genaue Auswahl des Gerätes richtet sich dabei nach der exakten Aufgabenstellung und der Zusammensetzung der Stoffgemische bzw. Verbindungen. Selbstverständlich können auch mehrere Analyseverfahren gekoppelt sein. Als Beispiel hierfür sei die LC-MS-Kopplung genannt.

[0027] Vorteilhafterweise ist der verwendete Probenroboter auch in der Lage, Proben und Vergleichsproben zum Analysatorsystem zu transportieren. Während herkömmliche Analysatorsysteme oftmals für Routineanalysen speziell angepaßte Probenge-

ber verwenden, wird durch die Einbindung eines frei beweglichen Probenroboters in ein modular aufgebautes Gesamtsystem ein Maximum an Flexibilität erzielt, um die Bearbeitung unterschiedlichster Aufgaben der adaptiven Chemie zu ermöglichen.

[0028] Sowohl Probenroboter als auch Analysatorsystemen aus dem Stand der Technik ist gemein, daß die Reihenfolge der durchzuführenden Schritte von vornherein durch den Anwender festgelegt werden muß. Es ist zwar prinzipiell auch mit derartigen Systemen möglich, nach Erledigung eines oder mehrerer Schritte das System anzuhalten und die Reihenfolge der nächsten Aufgaben neu festzulegen. Dadurch wird aber letztlich die vollautomatische Durchführung des Gesamtprozesses aufgegeben und die weitere Festlegung der Schritte den Kenntnissen und Erfahrungen des Anwenders überlassen. Systeme aus Probenrobotern und Analysatorsystemen, die aufgrund implementierter Strategien autonom vom Anwender die Reihenfolge der durchzuführenden Schritte festlegen, sind bislang nicht bekannt.

[0029] Zur Überwindung dieses Problems aus dem Stand der Technik wird die Verwendung einer übergeordneten Ablaufsteuerung vorgeschlagen. Diese sollte sowohl die Arbeit des Probenroboters als auch die des Analysatorsystems kontrollieren und entsprechend den Fortschritt der Anpassung festlegen. Die Ablaufsteuerung soll die verschiedenen ablaufenden Prozesse synchronisieren und den Gesamtprozeß autonom steuern.

[0030] Die verwendeten Probenroboter und Analysatorsysteme werden zweckmäßigerweise als Module innerhalb eines rückgekoppelten Systems verwendet. Um die Zusammenstellung der einzelnen Geräte als Module zu ermöglichen, sollten die Geräte makrofähig sein. Durch Mechanismen der Programminteraktion werden von der übergeordneten Ablaufsteuerung direkt Makro-Befehle an die geräteseitige Steuerungssoftware geschickt. Über Makro-Schnittstellen empfängt die Ablaufsteuerung wiederum Daten von den verwendeten Geräten.

[0031] Teil dieser übergeordneten Ablaufsteuerung ist der Softwarekern, der mit genetischen Algorithmen arbeitet und so die Zusammensetzung der Mitglieder der Population festlegt. Die Ablaufsteuerung sollte über Schnittstellen Informationen und Daten vom Probenroboter bzw. Analysatorsystem erhalten, so daß sie in die Lage versetzt wird, autonome Entscheidungen zu treffen und Steuerbefehle an die übrigen Systemkomponenten weiterzuleiten. Die dazu notwendigen Analysator- bzw. Robotersteuerprogramme sind kommerziell erhältlich.

[0032] Die Ablaufsteuerung sollte zweckmäßigerweise so beschaffen sein, daß sie selbständig im Falle der adaptiven Analyse die als Maß für die Übereinstimmung der Meßgrößen der hergestellten Stoffgemische mit denen des zu analysierenden Stoffgemisches dienenden Fitneßwerte mit Hilfe von genetischen Algorithmen auswertet und daraufhin die Zusammensetzungen der Stoffgemische der nächsten

Generation festlegt. Analog dazu sollte die Ablaufsteuerung im Falle der adaptiven Synthese die Fitneßwerte für die hergestellten Stoffgemische oder Verbindungen, die ein Maß für die Übereinstimmung mit der Zielvorgabe bilden, mit Hilfe von genetischen Algorithmen auswerten, um die Bedingungen zur Herstellung der Verbindungen der nächsten Generation festzulegen. Auf diese Weise wird mit der erfindungsgemäßen Anlage die autonome Durchführung von adaptiven Analysen oder Synthesen möglich, ohne daß der Anwender zwischenzeitlich eingreifen muß.

[0033] Die beigefügte Zeichnung soll die Erfindung verdeutlichen. Es zeigt:

[0034] **Fig. 1** eine Rückkopplungsschleife, die die allgemeine Vorgehensweise bei der adaptiven Chemie zeigt.

[0035] Das der Erfindung zugrundeliegende Verfahren der adaptiven Analyse bzw. Synthese wird in **Fig. 1** noch einmal verdeutlicht. Nach der Herstellung einer Startpopulation werden für jedes Mitglied dieser Population eine oder mehrere Meßgrößen bestimmt. Diese Meßgrößen werden mit einem Sollwert verglichen, der sich im Falle der Analyse aus der entsprechenden Meßgröße für das zu analysierende Gemisch ergibt und für den Fall der Synthese aus Basis des Synthesziels vorgegeben werden muß. Durch Vergleich mit dem Sollwert werden als Maß für die Übereinstimmung mit diesem Fitneßwerte ermittelt. Auf Basis dieser Fitneßwerte schließlich werden genetische Algorithmen verwandt, um die Bedingungen für die Herstellung der Population der nächsten Generation festzulegen. Dieser Zyklus kann so lange wiederholt werden, bis nach X Generationen mindestens ein Mitglied der Population einen hinreichend guten Fitneßwert aufweist.

[0036] Als Beispiel für die adaptive Analyse sei die spektralphotometrische Mehrkomponentenanalyse beschrieben. Hierbei handelt es sich um ein übliches Verfahren zur Analyse von Gemischen, bei dem die Additivität der Extinktionen der Komponenten ohne Auftrennung in Einzelkomponenten ausgenutzt wird.

[0037] Im Rahmen der adaptiven Analyse werden nun die Spektren neu hergestellter Mischungen schrittweise an das Probenspektrum angepaßt. Dazu wird zunächst eine Startgeneration von Mischungen nach dem Zufallsprinzip hergestellt. Für jedes Stoffgemisch wird ein Spektrum gemessen und mit dem Spektrum der Probe unbekannter Zusammensetzung verglichen. Aus dem Vergleich werden für jede Probe Fitneßwerte abgeleitet, die eine Aussage über die Übereinstimmung mit dem Probenspektrum machen. In der Startpopulation werden in aller Regel diese Fitneßwerte keine gute Übereinstimmung mit der zu analysierenden Probe zeigen.

[0038] Für einige der untersuchten Mischungen wird jedoch die gemessene Fitneß besser sein als für andere. Aufgrund dieser Unterschiede werden dann unter Verwendung genetischer Algorithmen die Mischungen der nächsten Generation festgelegt. Die-

ser Prozeß wird über so viele Generationen wiederholt, bis die Anpassung an das Probenspektrum mit einer gewünschten Fitneß erreicht ist.

[0039] Bei der Anwendung von genetischen Algorithmen sind verschiedene Parameter anpaßbar. Dies ist insbesondere im Rahmen der Kreuzung die sogenannte Crossover-Rate, die eine Aussage darüber trifft, mit welcher Wahrscheinlichkeit zwei willkürlich aus der Population herausgenommene Individuen „gepaart“ oder unverändert wieder zurück in die Population gelegt werden.

[0040] In ähnlicher Weise kann für die Mutation ein weiterer Parameter eingestellt werden. Diese Mutationsrate macht eine Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit zufällig an einer Stelle innerhalb des Individuums eine Änderung vorgenommen wird.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Analyse eines Stoffgemisches, dessen Komponenten Bestandteil einer Gesamtheit von bekannten, möglichen Komponenten in unbekanntem Verhältnis sind, gekennzeichnet durch

- a) Herstellung einer Startgeneration von zufälligen Stoffgemischen aus wenigstens zwei Komponenten der Gesamtheit in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen, wobei der Suchraum der Mischungen durch ggf. bekannte Randbedingungen eingegrenzt werden kann,
- b) Bestimmung einer oder mehrerer Meßgrößen für jedes der hergestellten Stoffgemische,
- c) Vergleich der für die hergestellten Stoffgemische ermittelten Meßgrößen mit der/den Meßgröße/n des zu analysierenden Stoffgemisches,
- d) Erstellung eines Maßes für jedes der hergestellten Stoffgemische für die Übereinstimmung der Meßgröße/n mit der/denen des zu analysierenden Stoffgemisches,
- e) Verwendung genetischer Algorithmen unter Berücksichtigung der Maße aus Schritt d) zur Festlegung der Zusammensetzungen der Stoffgemische der nächsten Generation,
- f) Herstellung einer neuen Generation von Stoffgemischen auf Grundlage von Schritt e),
- g) Wiederholung der Schritte b) bis f) bis die Meßgröße/n für mindestens einen Bestandteil der hergestellten Generation von Stoffgemischen eine Abweichung von der/den Meßgröße/n für das zu analysierende Stoffgemisch aufweist, die kleiner ist als ein vorgegebener Wert.

2. Verfahren zur Auffindung und Herstellung von neuen Verbindungen oder Stoffgemischen aus Komponenten, verbunden mit dem Aufstellen einer Gesamtheit von geeigneten Edukten und Reaktionsbedingungen, gekennzeichnet durch

- a) Herstellung einer Startgeneration von verschiedenen Verbindungen oder Stoffgemischen durch Variation der Edukte, der Verhältnisse der Edukte und/oder der Reaktionsbedingungen aus der aufge-

stellten Gesamtheit,

- b) Bestimmung einer oder mehrerer Meßgrößen für jede der herge stellten Verbindungen oder jedes der hergestellten Stoffgemische,
- c) Vergleich der für die hergestellten Verbindungen oder Stoffgemische ermittelten Meßgrößen mit einer Zielvorgabe,
- d) Erstellung eines Maßes für jede der hergestellten Verbindungen oder jedes der hergestellten Stoffgemische für die Übereinstimmung der Meßgröße/n mit der Zielvorgabe,
- e) Verwendung genetischer Algorithmen unter Berücksichtigung der Maße der Übereinstimmung aus Schritt d) zur Festlegung der Bedingungen zur Herstellung der Verbindungen oder Stoffgemische der nächsten Generation,
- f) Herstellung einer neuen Generation von Verbindungen oder Stoffgemischen auf Grundlage von Schritt e),
- g) Wiederholung der Schritte b) bis f) bis die Meßgröße/n für mindestens einen Bestandteil der hergestellten Generation von Verbindungen oder Stoffgemischen eine Abweichung von der Zielvorgabe aufweist, die kleiner ist als ein vorgegebener Wert.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen oder Stoffgemische in räumlich getrennten Kompartimenten hergestellt werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Stoffgemische oder Verbindungen mindestens ein Probenroboter verwendet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Probenroboter Vorrichtungen zur Durchführung chemischer Standardoperationen wie Dosieren, Durchmischen, Temperieren oder Extrahieren aufweist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Meßgrößen für die einzelnen Stoffgemische oder Verbindungen mindestens ein Analysatorsystem verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Analysatorsystem ein Spektrometer, einen Chromatographen oder einen elektro- oder biochemischen Detektor oder Sensor umfaßt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine übergeordnete Ablaufsteuerung verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die übergeordnete Ablaufsteuerung die Arbeit des Probenroboters und die Arbeit des Analysatorsystems entsprechend dem Fortschritt der An-

passung steuert und die zeitliche Abfolge kontrolliert.

10. Anlage zur Durchführung eines Verfahrens nach Anspruch 1 oder 2, die mindestens einen Probenroboter zur Herstellung von Stoffgemischen oder Verbindungen und mindestens ein Analysatorsystem zur Bestimmung von Meßgrößen für die einzelnen Stoffgemische oder Verbindungen umfaßt, dadurch gekennzeichnet, daß die Anlage über eine rückgekoppelte Ablaufsteuerung verfügt, die die Arbeit des Probenroboters und die Arbeit des Analysatorsystems autonom steuert und die zeitliche Abfolge kontrolliert.

11. Anlage nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Ablaufsteuerung genetische Algorithmen verwendet, um auf Basis der Übereinstimmung der Meßgrößen für die hergestellten Stoffgemische oder die hergestellten Verbindungen mit denen des zu analysierenden Stoffgemisches oder der Zielvorgabe die Zusammensetzungen der Stoffgemische oder die Bedingungen zur Herstellung der Verbindungen der nächsten Generation festzulegen.

12. Anlage nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen oder Stoffgemische in räumlich getrennten Kompartimenten hergestellt werden.

13. Anlage nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Probenroboter Vorrichtungen zur Durchführung chemischer Standardoperationen wie Dosieren, Durchmischen, Temperieren oder Extrahieren aufweist.

14. Anlage nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Analysatorsystem ein Spektrometer, einen Chromatographen oder einen elektro- oder biochemischen Detektor oder Sensor umfaßt.

15. Anlage nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Ablaufsteuerung Schnittstellen aufweist, über die Daten mit dem Probenroboter und dem Analysatorsystem ausgetauscht werden.

16. Anlage nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Ablaufsteuerung Schnittstellen aufweist, über die die Ablaufsteuerung Steuerbefehle an den Probenroboter und das Analysatorsystem gibt.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

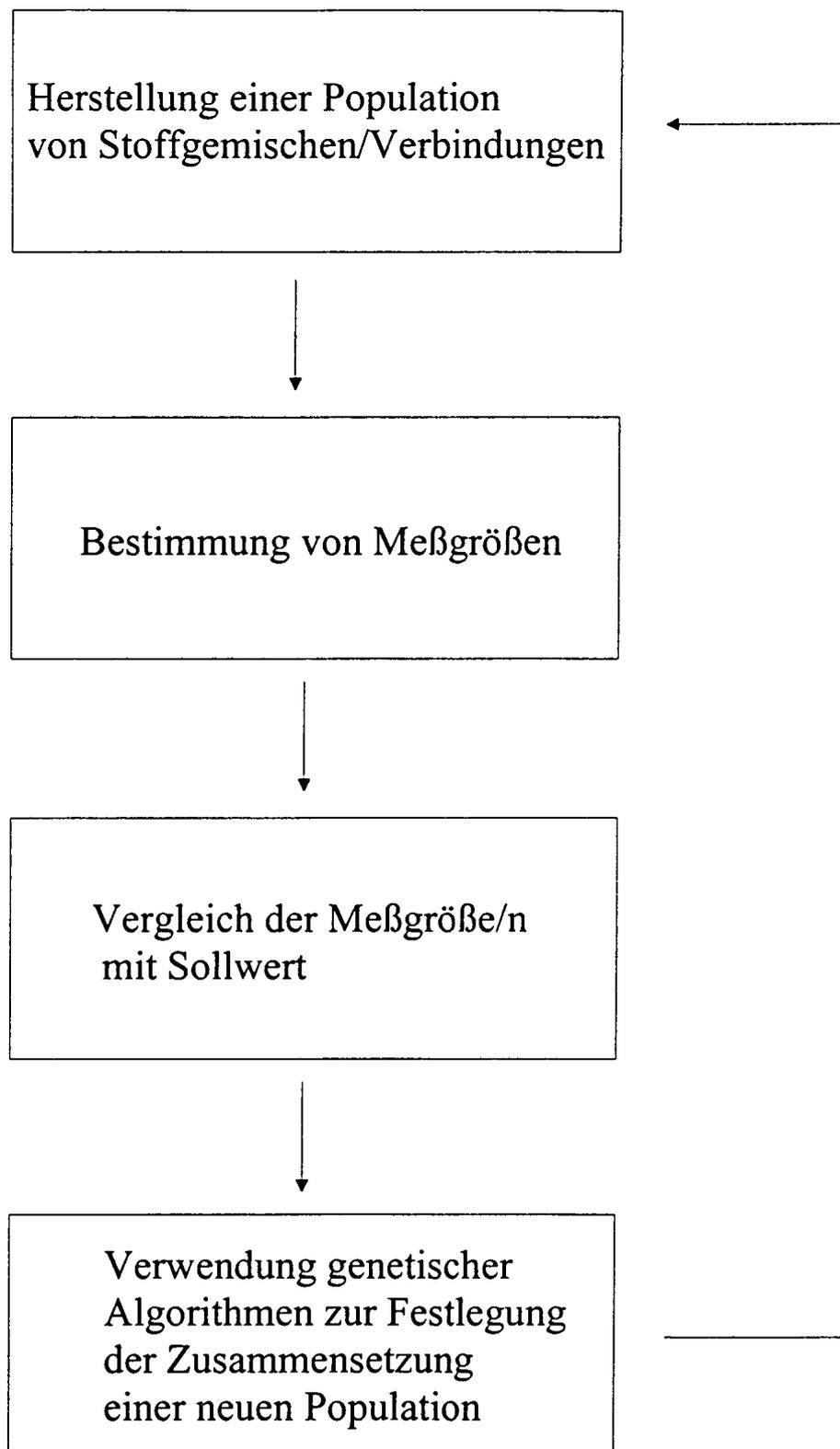


Fig. 1